THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921 — THÈSE — N° _

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre COLTELLONI
Né à Monticello (Corse), le 13 février 1891

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Rechutes et des Méningites sériques

AU COURS

DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Président : M. P. CARNOT, *Professeur*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, rue Racine, 15

1921

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESSEUR : G. POUCHET

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale	LECENE
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD WIDAL GILBERT CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET GOSSET LEJARS HARTMANN
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR COUVELAIRE BRINDEAU
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique d'Oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LELORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIERE	GREGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVY-SOLAL	SCHWARTZ(A.)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ Henri	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE, A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma tendresse et de ma reconnaissance.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A LA MÉMOIRE DE MA TANTE PAULINE

A MES TANTES ET ONCLES

A MON BEAU-FRÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le professeur CARNOT

Professeur de thérapeutique à la Faculté
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'honneur

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE
DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX
DE GRENOBLE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Rechutes et des Méningites sériques

AU COURS

de la Méningite cérébro-spinale

INTRODUCTION

La méningite cérébro-spinale est à l'heure actuelle une affection bien connue. Après un début brusque, pouvant être convulsif ou apoplectiforme, se produit, selon Netter et Debré, une sédation marquée des signes violents initiaux, le syndrome méningé ne devenant typique que vers le deuxième ou troisième jour. A ce moment le malade se présente comme porteur d'une méningite aiguë. Outre la céphalée, les vomissements et la constipation, qui constituent le trépied clinique, on note les contractures, les modifications des réflexes, les troubles vaso-moteurs qui caractérisent toute méningite.

Parmi ces symptômes y en a-t-il qui soient plus spéciaux à la méningite cérébro-spinale ? Cliniquement on doit penser à cette affection quand les contractures sont particulièrement intenses, au point d'amener l'hyperextension de la tête, et la phrase de

Netter et Debré « ces malades associent l'opisthotonos du tétanos à la position en chien de fusil de la méningite » est vraie dans la plupart des cas. D'autre part l'hyperesthésie, la persistance de la conscience et surtout la présence d'herpès labial sont considérés comme de bons signes d'une infection des méninges par le méningocoque. La température, par contre, beaucoup trop variable, ne peut être retenue comme un bon symptôme (Netter).

Nous n'avons pas l'intention, dans ce travail, de revenir sur l'étude clinique et le traitement de la méningite cérébro-spinale. Son histoire a été mise au point dans les articles ou monographies de Netter et Debré, Richardière et Lemoine, Moussous et Rocaz, la thèse de Debré et les articles plus récents de Dopter dans le *Traité de médecine* de Widal, Roger et Tessier, et de Jean Baur dans le *Traité de Sergent*.

Une méningite cérébro-spinale est soupçonnée cliniquement, on pratique aussitôt une ponction lombaire. Le liquide étant reconnu typique, contenant des méningocoques intra ou extra-cellulaires, une première série d'injections de sérum intra-rachidien est pratiquée selon la règle donnée par Dopter et par Hébert et Bloch. On cesse le traitement quand une amélioration est survenue, au point de vue clinique et surtout au point de vue liquide céphalo-rachidien, dont l'examen est la seule garantie. On peut donc considérer à cette période la maladie comme terminée.

La plupart du temps, au dixième jour, surviennent un certain nombre de symptômes qui presque toujours mettent le médecin traitant dans un cruel embarras. S'agit-il d'une nouvelle poussée de méningite et le traitement doit-il être recommencé, ou au contraire se trouve-t-on en présence d'accidents dus à la seule sérothérapie. Ce dilemne, en présence duquel se sont trouvés tous ceux qui ont eu à traiter des méningites cérébro-spinales, est parfois fort difficile à élucider. Cette phase critique de la méningite cérébro-spinale a été surtout bien étudiée par Dopter, par Mlle Pomper, et enfin, au point de vue cytologique par Weissenbach et par Imbert (thèse Paris, 1919). Ayant eu l'occasion d'observer un certain nombre de méningites cérébro-spinales qui ont donné lieu à ces complications au huitième ou dixième jour, c'est sur ce sujet que nous désirons insister.

LES RÉACTIONS MÉNINGÉES SÉRIQUES DANS LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Signalées incidemment par Dopter et par Netter au cours du traitement sérique de la méningite cérébro-spinale, les réactions méningées aseptiques ont été surtout individualisées par Sicard et Salin. Ces réactions se produisent de deux manières, soit au cours même du traitement, soit aux environs du dixième jour, époque à laquelle elles peuvent être prises pour une rechute de la maladie.

OBSERVATION I (Sicard et Salin)

(*Société médicale des Hôpitaux*, 8 juillet 1910.)

R. C..., quarante ans, entre salle Saint-Thomas, le 27 mars 1920. Début brusque l'avant-veille de son admission par des signes méningés caractéristiques, de la céphalée, des vomissements, de la raideur de la nuque, du Kernig, de la diplopie, du délire. La température est à 39 degrés, l'état général est grave.

Au cours de l'évolution de la maladie qui a guéri en six semaines nous avons injecté 110 centimètres cubes de sérum de Dopter et fait un grand nombre de ponctions lombaires

qui nous ont permis d'examiner le liquide céphalo-rachidien en série. Voici le résultat de quelques-uns de nos examens :

Le 27 mars, première ponction lombaire : liquide louche, puriforme, polynucléaires très déformés, diplocoques intra et extra-cellulaires ne prenant pas le gram. Les cultures sur gélose ascite, la réaction de fixation, la séro-agglutination montrent qu'il s'agit de méningite cérébro-spinale à méningocoques. Albumines rachidiennes très abondantes par la chaleur et l'acide nitrique. *Pas de glycose rachidien.* Injection de 50 centimètres cubes de sérum.

Le 29 mars, deuxième ponction lombaire : liquide céphalo-rachidien moins louche, 80 o/o de polynucléaires, 20 o/o de mononucléaires seulement quelques rares lymphocytes.

Quelques méningocoques intra-cellulaires en petit nombre.

Dès ce jour, on peut nettement différencier deux types de polynucléaires : les uns peu nombreux, intacts, à contour très net, non déformés à noyaux réguliers ; les autres, les plus nombreux, déformés, mal colorés, à noyaux picnotiques, beaucoup d'albumine rachidienne, des traces de glycose rachidien. Injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 30 mars, pas de grandes modifications. A noter la présence d'un grand nombre de cellules endothéliales. Pas de glycose rachidien. Pendant toute cette période, la température du malade a oscillé entre 38 et 39 degrés. Mais l'injection de sérum, a déterminé une hyperthermie notable survenant quelques heures après l'injection, quatre à cinq heures environ, avec reprise de signes généraux méningés d'une façon intense.

Le 2 avril, liquide plus clair, mais encore louche, 50 o/o

de polynucléaires, 50 o/o de mononucléaires, lymphocytes assez nombreux, beaucoup de cellules endothéliales. Des traces de glycose. Injection de 20 centimètres cubes de sérum.

Le 4 avril, même formule. Ce jour même, alors que la température n'a pas dépassé la veille 38 degrés (prise toutes les trois heures), on pratique une injection de sérum de 10 centimètres cubes à 11 heures du matin. Trois heures après, la température monte à 39°3 ; la céphalée qui était légère, devient très intense, le malade accuse une rachialgie très pénible. Ces phénomènes durent peu ; à 4 heures la température est déjà redescendue à 38 degrés ; à 7 heures elle est de 37°9.

Le 5 avril, le liquide est *beaucoup plus trouble* que la veille, on obtient après centrifugation un culot très abondant de polynucléaires *pour la plupart intacts*. Un peu moins d'albumine que précédemment. Quantité appréciable de sucre, 0 gr. 20 environ. Etat général meilleur.

Il s'agit bien là d'une réaction aseptique due au sérum et non pas d'une poussée nouvelle due au méningocoque que l'on ne retrouve du reste plus à l'examen microscopique.

Le 13 avril, nouvelle injection de 20 centimètres cubes de sérum, légitimée par la persistance des symptômes méningés et d'une certaine élévation thermique. Le liquide retiré est très clair ; beaucoup de lymphocytes, quelques polynucléaires, beaucoup de grandes cellules endothéliales. Pas de méningocoques. Beaucoup d'albumine. Sucre 0 gr. 25 environ.

Aussitôt après l'injection de sérum le malade n'accuse ni élévation de température, ni douleur. Mais, quatre heures

environ après apparaissent une céphalée extrêmement intense, des douleurs très vives dans les membres inférieurs, de la rachialgie, la température s'élève et atteint 40°2 quatorze heures après l'injection ; le lendemain elle n'est plus que de 39 degrés, mais la céphalée persiste, le signe de Kernig est extrêmement marqué. Progressivement au bout de quarante-huit heures tout rentre dans l'ordre et l'amélioration s'accentue.

Le 15 avril, le liquide est trouble, *teinté de jaune*, quantité énorme de polynucléaires intacts, lymphocytes avec 7 à 8 p. 100 d'éosinophiles et un certain nombre d'hématies.

La 28 avril, liquide clair, assez nombreux polynucléaires déformés à noyaux pycnotique, 60 p. 100 de lymphocytes, beaucoup d'albumine, très peu de sucre. Température 38° environ.

Le 30 avril, dernière injection de sérum (8 centimètres cubes) qui nous paraît nécessitée par une reprise thermique, 38°3 et une légère rechute des symptômes méningés.

Réaction générale très intense, plus violente encore que lors de la dernière injection, malgré une température un peu moins élevé 39°6 au lieu de 40°2. L'état général semble grave. Le malade s'inquiète ; jamais dit-il, « il n'a souffert autant et ne s'est senti aussi malade depuis le début de sa maladie ». Cette réaction dure quarante-huit heures.

Le lendemain 1er mai, la ponction lombaire ramène un liquide très louche, franchement jaune contenant de très nombreux polynucléaires et une grande proportion d'éosinophiles, 20 p. 100. Ces éosinophiles colorés par l'hématine éosine, éosine bleu et giemsa sont presque tous des polynucléaires ; quelques-uns (sans qu'on puisse être trop affir-

matif, à cause du peu d'étalement des préparations) semblent bien être des mononucléaires à granulations éosinophiles, et il semble qu'il existe des formes de transition.

Examen du sang du doigt pratiqué à plusieurs reprises : pas d'éosinophilie.

Le 18 mai, le malade est cliniquement guéri.

Le liquide est clair, lymphocytose moyenne, albuminurie rachidienne encore assez abondante, glycose rachidien à peu près normal, 0 gr. 45 par litre.

I. — Réactions sériques au cours du traitement

Lorsque au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale il se produit d'emblée une réaction sérique, celle-ci se caractérise par des signes cliniques et des modifications du liquide céphalo-rachidien.

Cliniquement il est difficile de juger quelle est la mesure de l'irritation méningée. En effet les symptômes dus à l'infection par le méningocoque se superposent à ceux dus aux injections de sérum. Cependant, si le sérum agit efficacement, on voit la température descendre soit brusquement, soit progressivement, la céphalée et les vomissements ne tardent pas à disparaître ; les contractures seules persistent plus ou moins longtemps. Si, au contraire, la réaction méningée due au sérum l'emporte sur celle due au méningocoque, on observe ce fait paradoxal d'une température qui s'élève au cours du traitement

en même temps que les contractures et la céphalée se font plus intenses. Mais il faut insister sur ce fait qu'il ne s'agit là que de nuances cliniques, et que seul l'examen du liquide céphalo-rachidien peut donner des renseignements précis. Cette notion des réactions sériques qui viennent se superposer à la méningite à méningocoques rend l'examen du malade illusoire, quant à fixer le degré de la maladie et son évolution ; aussi Dopter a-t-il pu écrire avec raison que c'est seulement « l'aiguille à ponction lombaire à la main et à l'œil sur le microscope » que l'on peut suivre, avec certitude, une méningite cérébro-spinale.

Ponction lombaire. — Normalement, une méningite cérébro-spinale au début est caractérisée par un liquide louche ou purulent dans lequel on trouve, après centrifugation, des polynucléaires en abondance qui sont altérés, avec noyaux en état de cariolyse, un protoplasma qui prend mal la coloration des contours qui sont flous et irréguliers. De plus on trouve soit intra, soit extra-cellulaire, des méningocoques en grains de café, bien colorés, bien homogènes et se décolorant par la méthode de Gram.

Si l'affection évolue vers la guérison, on voit les méningocoques diminuer de nombre, ils sont moins nets, ne prennent la coloration que d'une façon plus irrégulière ; les polynucléaires altérés font place progressivement à des polynucléaires sains, ceux-ci avec leurs noyaux bien colorables et leur protoplasma intact ; puis, les lymphocytes ne tardent pas à faire

leur apparition tandis que les méningocoques disparaissent, et le liquide s'éclaircit.

Dans le cas où le sérum provoque d'emblée une irritation méningée, les résultats de l'examen du liquide céphalo-rachidien sont différents et tout à fait typiques. Le liquide ne s'éclaircit pas sous l'influence du traitement ; au lieu de noter ce symptôme on voit l'opacité persister et volontiers on croirait à l'inefficacité du sérum. Cependant, *macroscopiquement*, deux signes sont presque constants au cours des réactions méningées contemporaines des injections sériques ; le liquide est sirupeux, il s'écoule en bavant du pavillon de l'aiguille et n'est pas recueilli sans difficulté ; de plus, il est *teinté en jaune*. Cette coloration résulte d'un double processus : tantôt il s'agit simplement de non absorption du sérum injecté, qui le lendemain est recueilli presque à l'état pur ; tantôt il s'agit d'hémorragies méningées, comme on en voit se produire si souvent, et dont le processus anatomique a été mis en évidence par Sicard et Salin. Dans ces cas il se produit une congestion intense des méninges molles.

Microscopiquement le liquide ne contient que peu où pas de germes. Ceux-ci, lorsque les réactions observées sont dues uniquement au sérum, contrastent par leur absence avec l'abondance des polynucléaires, qui, dans ces méningites sériques contemporaines au traitement, sont très fréquemment altérés. Si on se trouvait en présence d'un traitement inefficace, comme le cas s'est produit quand on ne possédait pas de sérum polyvalent, en même temps que des

polynucléaires déformés on observerait des méningocoques aussi nombreux et aussi nettement visibles qu'avant le traitement.

De ces notions découle un enseignement thérapeutique : il faut cesser les injections de sérum aussitôt que les méningocoques ne sont plus visibles après examen approfondi du culot étalé sur lames. Cet examen direct semble beaucoup plus important que l'ensemencement sur gélose ascite ou gélose à l'œuf. En effet, si le méningocoque peut être cultivé assez facilement quand on ensemence le liquide retiré par la première ponction en vue d'une identification, il en est tout autrement lorsque la sérothérapie a été instituée. Dans ce cas, même si le liquide contient des méningocoques très visibles, la culture est souvent négative.

II. — Les Réactions sériques du dixième jour

Nous venons de voir quelles sont les réactions méningées contemporaines des injections sériques, et comment, au double point de vue clinique et cytologique, elles sont susceptibles de troubler le médecin dans la conduite du traitement. Dans les réactions sériques qui se produisent au neuvième ou dixième jour le problème est un peu analogue. Mais, alors que la continuation intempestive du traitement n'amène le plus souvent dans le premier cas qu'une aggravation des symptômes méningés, dans

les réactions tardives la sérothérapie peut donner lieu à des accidents redoutables bien mis en évidence par Hutinel et Darié et par Netter et Debré.

En clinique ces réactions tardives se présentent généralement de la manière suivante : un malade a été soumis à un traitemennt précoce par le sérum, en général trois à quatre injections intra-rachidiennes de 40 centimètres cubes. Sous l'influence de cette thérapeutique l'état général s'est amélioré, la céphalée a disparu, la température a baissé progressivement, et seuls les signes de contracture ont été plus longs à s'amender ; parallèlement le liquide céphalo-rachidien s'est éclairci, le sucre a réapparu et la dernière ponction a montré l'absence de méningocoques.

En présence de ces modifications des signes cliniques et des résultats des examens de laboratoire on considère que la maladie est jugulée. Mais quelques jours après, voilà que brusquement la céphalée réapparaît intense, les vomissements reprennent, les contractures s'accentuent. Une ponction lombaire est pratiquée, généralement elle montre que le liquide est redevenu trouble. Tout porte à penser que la méningite recommence.

L'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien, au double point de vue cytologique et bactériologique, permet, heureusement, de conclure à une réaction méningée aseptique et d'éviter ainsi la reprise intempestive de la sérothérapie.

Au point de vue cytologique, on observe d'une manière typique cette formule décrite par Widal

sous le nom *d'épanchement puriforme aseptique*, dont la caractéristique est *l'intégrité des polynucléaires*. Il suffit pour cela de colorer à l'hématine éosine. « Les deux éléments d'appréciation qui permettent avant tout de juger de l'intégrité d'un polynucléaire sont la délicatesse du noyau, l'homogénéité du protoplasma qui est finement granuleux et la netteté de son contour qui reste nettement arrondi, non déchiqueté et comme taillé à l'emporte-pièce. La simple coloration à l'hématine éosine suffit au diagnostic. Il n'est pas de constatation plus simple et plus facile à faire au microscope » (Widal).

Au point de vue bactériologique, la constatation capitale est l'absence de méningocoque. En pratique, un examen direct est suffisant : après une centrifugation prolongée, on étale le culot sur deux à trois lames, on colore de préférence à la thionine phéniquée, et on examine attentivement l'étalement dans son entier. Cet examen direct est aussi fidèle que la culture du liquide. Nous avons dit plus haut les difficultés que l'on éprouve à avoir des cultures positives après un traitement par le sérum. Ces difficultés sont peut-être moindres à cette période qu'au cours même du traitement, elles n'en restent pas moins suffisantes pour enlever à ce procédé une valeur absolue.

Donc épanchement puriforme aseptique des méninges au cours d'une réaction clinique, voilà la caractéristique des accidents méningés sériques au dixième jour de la maladie. N'est-il pas cependant

possible de soupçonner, par le seul examen clinique, qu'il s'agit d'une réaction sérique ?

Il y a d'abord un fait capital, *c'est la question de date*. Dans les trois cas de méningite sérique, dont nous publions plus loin les observations, c'est vers le neuvième ou dixième jour que les accidents méningés ont réapparu. D'autres observations consultées nous ont montré que la date d'apparition est presque mathématiquement entre le huitième et le dixième jour. Si donc, dans ce délai, on voit survenir chez un sujet atteint de méningite cérébro-spinale, traité par le sérum et guéri, une nouvelle poussée d'accidents méningés, il faudra avant tout penser à la réaction sérique.

D'autre part, bien souvent, *les manifestations méningées ne sont pas isolées*, elles apparaissent en même temps que les arthralgies et les signes cutanés.

Les *arthralgies* sont soit diffuses, douleurs erratiques sans localisation, soit localisées à une jointure coude, poignet, épaule, pouvant dans ce cas donner une réaction fluxionnaire avec augmentation du volume de l'article et rougeur de la peau.

Les signes cutanés sont presque toujours une éruption urticarienne, typique, avec prurit, rougeur, éruption ortiée et qui disparaît en trente-six ou quarante-huit heures sans laisser de traces.

Le malade est en pleine sensibilisation. Cette notion est capitale et nous verrons, au traitement, à

quels dangers on expose le sujet, si à cette période on recommence la sérothérapie.

OBSERVATION II (personnelle)

Réaction sérique au cours d'une méningite cérébro-spinale

N. P..., soldat au 30e régiment d'infanterie, trente-deux ans, entre à l'ambulance le 19 avril 1915 pour une affection qui a débuté le 16 avril par des frissons intenses et de violents maux de tête. Il présente, à son entrée, un syndrome méningé typique : céphalée, raideur de la nuque, kernig, vomissements. La pression des globes oculaires est douloureuse. Pas de photophobie, pas d'herpès, aucune modification des réflexes.

Une ponction lombaire est pratiquée. Elle donne un liquide opalin avec polynucléaires altérés et de nombreux méningocoques. Le traitement sérothérapique est aussitôt institué. Du 19 au 26 avril on fait six injections de 40 centimètres cubes de sérum antiméningococcique. La température qui était à 38 degrés baisse progressivement, l'état général s'améliore. Le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit et le 26 il ne contient plus de méningocoques.

Le 27 avril le malade a de nouveau des frissons, la température remonte. Pas de céphalée. Langue suburrale, gros engorgement avec anse sigmoïde dure et roulant sous le doigt.

Le 28 avril, brusquement, le malade se plaint de céphalée et se met à vomir, les contractures s'exagèrent mais, en même temps on note une éruption ortiée, s'étendant sur le

tronc et les membres ainsi que des arthralgies très violentes, sans modification articulaire appréciable, surtout au niveau des articulations du coude et poignet gauches. La température est à 39 degrés. Une ponction lombaire donne un liquide opalin, contenant des polynucléaires abondants mais pas de méningocoques.

Le 30 avril, nouvelle poussée arthralgique, très caractéristique, au niveau des articulations temporo-maxillaire, donnant du trismus.

L'amélioration est rapide et le 3 mai le malade ne présente comme trouble qu'une raideur persistante : il sort guéri le 25 mai.

OBSERVATION III (personnelle)

Réaction sérique au cours d'une méningite cérébro-spinale

L. S..., du 35e d'artillerie, entre à l'ambulance le 26 avril 1915. La maladie a débuté brusquement le 25 avril par un grand frisson, de la céphalée et une courbature intenses. Quelques heures après, forte température, et en même temps, apparaissait une angine aiguë, rouge écarlate.

Le 26 avril, la céphalée est très pénible, les vomissements abondants et faciles. Le malade perd connaissance.

On note une contracture intense : kernig, raideur de la nuque. Pas de raie méningitique. Le ventre est de bois.

Du 26 avril au 1er mai on fait six injections intra-rachidiennes de sérum antiméningococcique, les trois premières de 40 centimètres cubes, les trois autres de 30 centimètres cubes. L'état du malade s'améliore sous l'influence du traitement. Il peut répondre aux questions. La température qui

à l'entrée était à 40 degrés, tombe progressivement à 37 degrés. Cependant le 29 avril apparaît une poussée d'herpès sur la lèvre inférieure. Le liquide céphalo-rachidien, trouble à l'entrée et contenant des méningocoques, s'éclaircit progressivement. Le 13 mai il y a des polynucléaires abondants, mais plus de méningocoques.

Le 4 mai, c'est-à-dire neuf jours après le début du traitement, le malade accuse de nouveau une forte céphalée, il recommence à vomir, les contractures sont intenses et contrastent avec l'amélioration notée les jours précédents. Une ponction lombaire donne un liquide louche avec polynucléose pure mais polynucléaires intacts et pas de méningocoques.

Le 5 mai, le malade accuse des douleurs dans les membres sous localisation précise ; la température qui était tombée à 37 degrés est maintenant à 39 degrés. Les signes méningés persistent.

Le 6 mai, les arthralgies ont disparu, mais on note une éruption généralisée d'urticaire qui dure vingt-quatre heures.

Puis le 12 mai, éruption rubéolique généralisée qui évolue en quarante-huit heures. Le 13, la température qui depuis le 4 mai oscillait entre 38 degrés et 39 degrés, tombe à 37 degrés.

Le 25 mai, le malade sort guéri.

OBSERVATION IV (personnelle)

Réaction sérique au cours d'une méningite cérébro-spinale

L... S., 119e territorial entre à l'hôpital le 3 mai 1916. Le

30 avril, dans la nuit, il est pris d'une violente céphalée, qui l'oblige à interrompre le travail ; en même temps apparaissent des frissons violents, un tremblement généralisé, une courbature intense. Toute la nuit le malade vomit. Le lendemain les symptômes persistent.

A son entrée, le 3 mai, on se trouve en présence d'un malade agité, répondant avec difficulté aux questions, on constate facilement un syndrome tout à fait typique de contractures : la nuque est soudée au tronc, Kernig. Pas de photophobie, pas de raie méningitique, pas d'herpès. Température 38 degrés. Pouls 70.

Ponction lombaire : liquide purulent, polynucléose pure avec polynucléaires altérés, méningocoques intra et extracellulaires.

Sous l'influence de quatre injections de sérum antiméningococcique de 40 centimètres cubes, la température tombe à 37 degrés, la céphalée rétrocède rapidement, les vomissements cessent.

Le 10 mai, huit jours après le début du traitement, tout à coup, la céphalée et les vomissements réapparaissent, en même temps que se constituent des arthralgies très violentes avec tuméfaction rouge et douloureuse du pouce et du poignet. Pas d'éruptions. Ces accidents durent quatre jours pendant lesquels la température monte à 39 degrés. Une ponction lombaire n'a pas permis de déceler de méningocoques.

Le 3 juin le malade sort guéri.

LES RECHUTES DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Cliniquement les rechutes de la méningite cérébro-spinale se présentent avec le même aspect que les réactions sériques. Les troubles méningés, qui, sous l'influence de la sérothérapie, étaient rentrés dans l'ordre, font une brusque réapparition ; le malade accuse de nouveau une céphalée violente, la température s'élève, les contractures sont plus intenses que les jours précédents.

Ces rechutes se produisent à des dates variables. Lorsqu'elles sont suffisamment éloignées de la fin du traitement leur diagnostic est facile. Mais, dans le cas où elles apparaissent quelques jours seulement après la dernière infection, il faut avoir recours à l'examen du liquide céphalo rachidien, si l'on veut avoir un diagnostic rapide et certain.

La ponction lombaire montre que le liquide est redevenu trouble, qu'il contient des polynucléaires dégénérés en abondance et des méningocoques.

La présence des méningocoques est le signe capital de la rechute. Ceux-ci, lorsqu'ils prennent la coloration énergiquement, sont trouvés facilement au premier examen sur lames. S'ils ne sont pas visibles, on a recours à l'ensemencement du liquide

céphalo-rachidien. Mais, alors que l'on obtient des cultures abondantes sur gélose ascite avec le liquide de la première ponction, souvent, lorsque le malade a été traité, la culture est négative et ce n'est qu'en répétant les examens qu'on finit par déceler le microbe. Dans l'observation qui suit, un résultat positif n'a été obtenu qu'à la seconde ponction lombaire.

Quand on a constaté la présence de méningocoques et qu'on a ainsi la certitude qu'il s'agit d'une rechute, le traitement par le sérum doit être repris aussitôt. Nous verrons plus loin que cette reprise de la sérothérapie doit être faite avec prudence, selon certaines règles, si l'on veut éviter les accidents redoutables.

Les rechutes peuvent ne pas être uniques. Elles peuvent se répéter comme chez notre malade. On assiste alors à une aggravation rapide de l'état général, l'amaigrissement est extrême, la peau se sèche, devient rugueuse, tous ces symptômes constituant la forme cachectisante à évolution prolongée, décrite par Debré.

OBSERVATION V (personnelle)

Rechute au cours d'une méningite cérébro-spinale

C..., garde voie, 46 ans. Entre à l'ambulance le 1er juin 1918. Il a été pris brusquement la veille de céphalée violente, très pénible et des douleurs vives dans le tronc et les jambes. Pas de vomissements.

A l'entrée le malade est très agité, mais est tout à fait pré-

sent, répondant parfaitement aux questions. Il a des contractures très accusées. Kernig, raideur de la nuque et du tronc. Pas d'herpès, pas de raie méningitique, aucune modification des réflexes. La température est à 38 degrés, le pouls à 90. L'examen du liquide céphalo-rachidien ayant montré une polynucléose pure avec polynucléaires altérés et nombreux méningocoques on fait aussitôt le traitement.

Le malade reçoit du 1er au 4 juin, 4 piqûres de 30 centimètres cubes de sérum intrarachidien. Sous l'influence de ce traitement l'état général s'améliore, le malade accuse un bien-être sensible, mais la température reste autour de 38 degrés et les contractures persistent. Le dernier examen du liquide ayant montré la disparition des méningocoques, on interrompt le traitement.

Le 6 juin on constate une poussée d'herpès labial et le soir le malade fait une poussée d'urticaire généralisée et très accusée qui disparaît le lendemain.

Le 8 juin, le malade présentant une agitation extrême, avec céphalée, vomissements, contractures plus intenses, exagération de la température sans douleurs articulaires, on fait une ponction lombaire. Le liquide retiré est trouble et contient des méningocoques en abondance. On fait au malade 1 centimètre cube de sérum sous-cutané, puis deux heures après, 10 centimètres cubes sous-cutanés. Le soir 5 centimètres cubes de sérum dilué dans 15 centimètres cubes de sérum physiologique, l'injection est poussée très lentement. Le lendemain matin 9 heures on fait une injection de 40 centimètres cubes intrarachidien qu'on renouvelle chaque jour pendant cinq jours. Sauf le 13 où le liquide retiré étant peu abondant on doit se contenter d'une injection de 20 centi-

mètres cubes. Pendant toute cette période l'état du malade est inquiétant. Le pouls est bien frappé à 90, la température à 38°5, mais outre les contractures on constate une agitation extrême de l'hyperesthésie et un délire violent et diffus.

Le 15 juin, l'état s'améliore, l'agitation cesse. Le liquide retiré à la dernière ponction est presque clair et ne contient plus de méningocoques. La température tombe à 38 degrés, puis à 37 degrés, on cesse les injections intrarachidiennes. Jusqu'au 21 juin l'état du malade est stationnaire. Les contractures vont en diminuant, mais l'agitation est toujours extrême.

Le 21 juin, reprise de la céphalée, la température monte à 39 degrés. Une ponction lombaire nous montre un liquide redevenu purulent mais sans germes. Le 22 un nouveau examen de liquide fait constater des méningocoques en abondance. On fait trois injections intrarachidiennes de 30 centimètres cubes de sérum après les injections déchaînantes préalables et le 25 juin il n'y a plus de germes dans le liquide.

Le malade est cachectique. La peau est sèche, rugueuse, gardant les plis. L'amaigrissement est extrême, l'agitation est continuelle. Une eschare sacrée se constitue et n'a pas de tendance à la guérison.

Le 6 juillet, c est-à-dire onze jours après l'arrêt de la dernière série de piqûres à nouveau la céphalée apparaît, la température remonte à 39°5, une ponction lombaire donne un liquide louche à polynucléose abondante mais sans méningocoques visibles. Le 8, la température est redevenue normale.

Le malade se remet peu à peu et sort guéri le 25 juillet.

DIAGNOSTIC ENTRE LES RECHUTES ET LES MÉNINGITES SÉRIQUES

Nous avons vu plus haut quels sont les éléments cliniques des méningites sériques qui surviennent après un traitement par le sérum intrarachidien. Ces méningites se constituent en général le neuvième ou le dixième jour qui suit le début du traitement, elles s'accompagnent, mais non toujours, d'urticaire ou d'arthralgies. Les rechutes sont beaucoup plus irrégulières : soit précoces, soit au contraire tardives, elles n'ont aucune fixité dans leur date d'apparition. Mais qu'il s'agisse de réactions sériques ou de rechutes, le tableau clinique est le même, c'est celui d'une réaction méningée, avec céphalée, vomissements et Kernig.

En présence de pareils accidents on pourrait attendre l'évolution ; une réaction sérique est un feu de paille qui dure généralement quarante-huit heures, alors qu'une rechute se prolongera et réalisera une cachexie plus ou moins marquée. Mais il importe d'être fixé le plus rapidement possible. Pour cela il faut avoir recours à la ponction lombaire.

Si la ponction lombaire donne issue à un liquide opalescent, à reflet jaunâtre, avec des polynucléaires

intacts, sans méningocoques, on peut conclure à une réaction sérique. Si on a des doutes, on répète la ponction lombaire et on fait un nouvel examen microscopique du culot de centrifugation.

Si le liquide est beaucoup plus trouble et contient des méningocoques, la rechute est certaine.

TRAITEMENT

Quand l'examen du liquide céphalo-rachidien a permis de rapporter les accidents cliniques à une méningite sérique ou à une rechute ; un traitement s'impose bien différent dans chacun des cas.

S'agit-il d'une réaction sérique, il faut, avant toute chose, éviter une nouvelle injection de sérum.

Dans une certaine mesure on peut éviter les réactions sériques, en se servant de sérums qui ont été traités par le chauffage à 56 degrés pendant quatre jours de suite selon la technique de l'Institut Pasteur et dont on a ainsi diminué la toxicité. De même, pendant toute la durée du traitement sérothérapique, on peut donner au malade du chlorure de calcium à la dose de 2 grammes par jour. Mais il faut bien reconnaître que ces procédés sont infidèles.

Une fois la méningite sérique déclarée et reconnue, la seule chose à faire est de lutter contre la céphalée et l'hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien accompagnée souvent d'hémorragie méningée, en faisant une ponction lombaire avec soustraction de 10 à 15 centimètres cubes de liquide. D'une manière générale, cette ponction amène la rétrocession des signes fonctionnels et la poussée de méningite sérique ne dure pas plus de deux à trois jours.

S'agit-il d'une rechute, il faut recommencer la sérothérapie.

Les rechutes sont généralement prévenues, si on a soin de faire au début un traitement suffisamment intensif et prolongé. La règle est d'employer quotidiennement des doses de 30 à 40 centimètres cubes et de ne cesser les injections que lorsque l'examen attentif du culot de centrifugation aura montré non seulement les modifications leucocytaires sous forme d'apparition de polynucléaires intacts et de mononucléaires, mais encore et surtout la disparition complète des méningocoques.

En présence d'une rechute confirmée, il ne faut pas hésiter, avons-nous dit, à recommencer une nouvelle série d'injections. Mais cette reprise du traitement doit être faite avec certaines précautions, si l'on veut éviter au malade des risques sérieux, parfois mortels. Il faut savoir, en effet, qu'un sujet, chez qui on a cessé l'administration du sérum depuis un temps plus ou moins long, est généralement sensibilisé et exposé à des accidents anaphylactiques redoutables. Cette notion, qui a été établie par Besredka chez l'animal, puis par différents auteurs chez l'homme, est capitale et doit être toujours présente à l'esprit.

Pour éviter ces accidents d'anaphylaxie, on a d'abord essayé de modifier la toxicité du sérum par des agents chimiques. Ces tentatives n'ayant pas été couronnées de succès, Roux et Besredka conseillèrent de diminuer la sensibilité nerveuse du sujet par l'éther ou l'alcool. Mais cette méthode, pas plus

que la précédente n'entra dans la pratique. Actuellement nous disposons d'un procédé dont on doit la connaissance à Besredka et à Mlle Lissofsky et qui compte à son actif d'excellents résultats : c'est la méthode des injections déchaînantes réalisant une véritable désensibilisation de l'organisme.

C'est cette technique qui fut adoptée chez notre malade (obs. V). Le traitement fut conduit de la manière suivante. Aussitôt la chute reconnue, injection de 1 centimètre cube de sérum sous la peau, puis au bout de deux heures une nouvelle injection de 2 centimètres cubes, suivie deux heures après d'une troisième injection toujours sous-cutanée de 10 centimètres cubes. Quatre heures après cette série de piqûres, injection intra-rachidienne de 5 centimètres cubes de sérum dilués dans 15 centimètres cubes d'eau physiologique, injection poussée très lentement de manière à pouvoir l'arrêter et retirer le liquide déjà introduit, au moindre accident d'anaphylaxie. Le lendemain, l'injection intrarachidienne de 40 centimètres cubes fut très bien tolérée.

Si ces précautions ne sont pas observées, si en présence de réactions méningées on ne pense pas à la possibilité d'accidents sériques et qu'on recommence intempestivement la sérothérapie, ou bien, si, dans le traitement d'une rechute, on utilise d'emblée les doses massives par voie intrarachidienne, les accidents observés peuvent être d'une gravité extrême et entraîner la mort. Les observations suivantes des

malades de Hutinel et Darré en sont des exemples impressionnants.

OBSERVATION VI

(*Journal médical français*, 1910.)

Un garçon de 6 ans 1/2 entre salle Bouchut le 18 avril 1910. Depuis deux jours il présente tous les signes d'une méningite cérébro-spinale. Du 18 au 22 avril, on pratique chaque jour une inection intrarachidienne de 30 centimètres cubes de sérum de Dopter. Après une amélioration nette, la température remonte le 24 avril. On constate le signe de Koplik et on voit apparaître une éruption morbilliforme ; le 25 avril, les symptômes méningés étant accentués, le liquide restant trouble, on pratique une injection de 30 centimètres cubes de sérum, trois jours après la dernière injection ; peu de temps après l'enfant est pris de convulsion, tombe dans le coma et meurt six heures après la ponction lombaire.

OBSERVATION VII

(*Journal médical français*, 1910.)

Un enfant de 3 ans 1/2 entre à l'hôpital le 16 juin 1909 avec tous les signes d'une colite grave, cachectisante, ayant débuté dix mois auparavant. Les antécédents sont entachés de bacillose; l'enfant en paraît atteint car on constate une respiration inégale à la racine des bronches, l'intradermoréaction à la tuberculine est positive. Le 19 juin, l'enfant se plaint de la tête. Le 22 juin on constate les signes d'une

méningite. La ponction lombaire ramène un liquide jaunâtre, de teinte légèrement hémolytique, contenant beaucoup de polynucléaires et beaucoup d'hématies. Le 1er juillet la température remonte à 40 degrés. Le lendemain l'enfant est emporté mourant par ses parents.

CONCLUSIONS

Après une première série d'injections intrarachidiennes de sérum la méningite cérébro-spinale paraît en général guérie.

Mais souvent, vers le neuvième ou le dixième jour, se produisent de nouveaux accidents méningés qui peuvent être de cause différente.

Tantôt il s'agit d'une réaction méningée sérique, qui se reconnaît grâce à l'examen du liquide céphalorachidien qui montre un épanchement puriforme aseptique, et grâce à la coexistence fréquente d'accidents sériques du type urticaire ou arthralgies.

Tantôt il s'agit d'une rechute. Dans ce cas, le tableau clinique est le même, mais, la date d'apparition est variable, les accidents méningés ne sont pas accompagnés d'urticaire, enfin et surtout, le liquide céphalorachidien contient des méningocoques en abondance.

Ces faits doivent être bien connus. On ne doit commencer une nouvelle série d'injections qu'en cas de rechute, et encore en employant la méthode de Besredka pour éviter les accidents anaphylactiques mortels.

Cette période du dixième jour, avec le diagnostic à poser : s'agit-il de réaction sérique ou de rechute, est la période critique de la méningite cérébro-spinale.

Vu : le président de la thèse,
P. CARNOT

Vu : le doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer,
Le recteur de l'Académie de Paris
P. APPELL

BIBLIOGRAPHIE

Courtois, Suffit et Dubosc. — Un cas de mort par accidents sériques chez un malade atteint de méningite cérébro-spinale (Société médicale des hôpitaux, 31 décembre 1909).

Debré. — Diagnostic et traitement de la méningite cérébro-spinale (Presse médicale, 31 mai 1911).

Dubosc. — Les accidents de la sérothérapie antiméningoccoccique. Thèse Paris, 1914.

Hutinel. — Presse médicale, 2 juillet 1911.

Hutinel et Darré. — Journal médical français, 1910, n° 9.

Ménétrier et Mallet. — Société médicale des hôpitaux, 21 mai 1909.

Netter et Debré. — La méningite cérébro-spinale (Masson, Paris).

Nobécourt et Darré. — Société de Biologie, p. 548, vol. 69.

Pomper (Mlle). — Thèse Paris, 1914.

Sicard et Salin. — Société médicale des hôpitaux, 8 juillet 1910 et Journal médical français, 1911,

En outre articles de :

Dopter. — *In* traité Widal, Rogers et Teissier.

Baur (Jean). — *In* Sergent, Ribadeau Dumas, Babonneix.

Imp. de la Faculté de Médecine, 15, rue Racine, Paris — 5241-21